

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 272

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

CHARLES-ANDRÉ MOREL

Né le 30 Juillet 1906

à Villeneuve-lez-Avignon (Gard)

ESSAI DE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par un nouveau composé arsenical pentavalent

Le Méta-Mono-Urée-Para-Oxy-Phénylarsinate
de Diéthylamine

PRÉSIDENT : M. LOEPER, PROFESSEUR

CHATEAUDUN

Imprimerie de la Société du *Patriote*. — M. PRUDHOMME, D^r.

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale.	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique.	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	CARNOT
	BEZANCON
	ACHARD
Hygiène et clinique de la première	Marcel LABBÉ
Clinique des maladies des enfants	LEREBoullet
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBÉCOURT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale,	CUNÉO
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire.	MAUCLAIRE.
	MULON



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE . . .	Neurologie et Psychiâtrie
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale
BÉNARD Henri . . .	Pathologie médicale
BROCQ . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ . . .	Pathologie médicale
BUSQUET . . .	Pharmacologie
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale
CATHALA . . .	Pathologie médicale
CHABROL . . .	Pathologie médicale
CHAILLEY-BERT . . .	Physiologie
CHEVALLIER . . .	Pathologie médicale
DOGNON . . .	Physique
DONZELOT . . .	Pathologie médicale
ÉCALLE . . .	Obstétrique
FEY . . .	Urologie
GASTINEL . . .	Bactériologie
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale
GIROUD . . .	Histologie
HARVIER . . .	Pathologie médicale
HAZARD . . .	Pharmacologie
HOVELACQUE . . .	Anatomie
HUGUENIN . . .	Anatomie pathologique
HUTINEL . . .	Pathologie médicale

MM.	
JOANNON . . .	Hygiène
LA BÉ (Henri) . . .	Chimie biologique
LAROCHE (Guy) . . .	Pathologie médicale
LEVEUF . . .	Pathologie chirurgicale
LÉVY-VALENSI . . .	Neuro-psychiâtrie
LIAN . . .	Pathologie médicale
MILLOT . . .	Histologie
MONDOR . . .	Pathologie chirurgicale
MOREAU . . .	Pathologie médicale
MOULONGUET . . .	Pathologie chirurgicale
MOURE . . .	Pathologie chirurgicale
OBERLING . . .	Anatomie pathologique
OLIVIER . . .	Anatomie
PIÉDELIÈVRE . . .	Médecine légale
PORTES . . .	Obstétrique
QUÉNU . . .	Pathologie chirurgicale
RICHET . . .	Physiologie
SANNIÉ . . .	Chimie biologique
SÉZARY . . .	Dermatologie et syphiligraphie
VALLÉRY-RADOT (Pasteur) . . .	Pathologie médicale
VAUDESCAL . . .	Obstétrique
VELTER . . .	Ophthalmologie
VERNE . . .	Histologie
VIGNES . . .	Obstétrique

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GUÉNIOT . . .	Obstétrique
LEQUEUX . . .	Obstétrique
LEROUX . . .	Anatomie pathologique

MM.	
NEVEU-LEMAIRE . . .	Parasitologie
RETTNERER . . .	Histologie
ZIMMERN . . .	Physique

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale	MATHIEU	Clinique chirurgicale
CHIRAY.	Clinique médicale	MOCQUOT	Clinique chirurgicale
DEBRÉ	Clinique médicale	PROUST.	Clinique chirurgicale
DUVOIR.	Clinique médicale	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale
BASSET.	Clinique chirurgicale	LE LORIER.	Clinique chirurgicale
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale
HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé .		Educacion physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

En hommage de filiale tendresse.

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur LOEPER

*Que nous remercions du grand honneur
qu'il nous a fait en acceptant de
présider la soutenance de cette thèse.*

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

M. le Professeur LEJARS.

M. le Professeur ACHARD.

M. le Docteur RIST.

M. le Docteur WEILL-HALLE

M. le Docteur MILIAN.

M. le Docteur TZANCK.

M. le Docteur BOIDIN.

A M. le Docteur HERSCHER

Médecin de Lariboisière

*Qu'il trouve ici l'expression de toute ma
gratitude pour la grande bienveillance
qu'il n'a cessé de me montrer.*

A MON MAITRE

M. le Docteur CLÉMENT SIMON

Médecin de Saint-Lazare

Qui m'a inspiré cette thèse,

Qui m'a prodigué ses conseils ;

*Qu'il soit assuré de mon entier attachement
et de mon dévouement respectueux.*

INTRODUCTION

La Thérapeutique s'est enrichie, ces dernières années, de composés nouveaux dans le traitement de la syphilis.

Le Bismuth a conquis une place de plus en plus importante et même certains syphiligraphes, les « généralisateurs », comme les appelle le professeur Gougerot, ont tendance à devenir les partisans exclusifs du bismuth et à généraliser son emploi à tous les cas de syphilis évolutive.

Pourtant, à l'heure actuelle, il semble qu'une position moins intransigeante doive être prise, et, si le bismuth présente des avantages évidents, surtout au point de vue de la toxicité, l'arsenic n'a pas disparu de l'arsenal thérapeutique ; dans le traitement d'assaut de la syphilis, il paraît garder toute la valeur que nous lui connaissons ; le bismuth étant utilisé plus volontiers comme le médicament des longues séries d'entretien plus continues et peut-être, par là même, moins surveillées par le malade et son médecin.

Les arsenicaux sont donc restés nos premières armes, et les plus efficaces, pour le traitement de toutes les formes évolutives de syphilis.

Nous voudrions repasser rapidement, dans un court exposé, les formes médicamenteuses sous lesquelles l'Arsenic fut utilisé contre la syphilis.

Au point de vue chimique, puisque l'arsenic est, nous le savons, un métal tantôt trivalent, tantôt pentavalent, nous trouverons deux grands groupes de dérivés arsenicaux :

D'une part, les composés arsénoïques de l'arsenic trivalent ;

D'autre part, les composés arsiniques de l'arsenic pentavalent.

Les composés arsénoïques sont constitués, à part quelques corps peu utilisés dans le traitement de la syphilis, avant tout par les Arsénobenzènes.

Et en tête de chapitre des Arsénobenzènes, nous trouvons :

L'Arsénobenzol ou salvarsan, le 606 d'Ehrlich-Hata (dichlorhydrate de dioxydiamido-arsénobenzol), duquel sont dérivés tous les produits qui tiennent encore une première place dans le traitement spécifique :

Le Novarsénobenzol ou néosalvarsan, le 914 d'Ehrlich-Hata ;

Le Sulfarsénol de Lehnoff-Wyld, étudié surtout par Lévy-Bing et Gerbay (1919) ;

Le Galyl (1116), de Mouneyrat ;

Enfin des corps moins employés en thérapeutique courante :

Le Luargol et le Disodoluargol (102), de Danysz, ainsi que le néosilbersalvarsan, de Kolle ; l'Eparséno (592-132), de Pomaret.

Plus récemment, en reprenait l'étude et l'emploi des dérivés de l'arsenic pentavalent, c'est-à-dire des acides arsiniques qui avaient presque été abandonnés à la suite des travaux d'Ehrlich tendant à démontrer la moindre action spirillicide et surtout la toxicité particulière sur le système nerveux, des acides arsiniques.

En effet, tout au début de la médication antisypilitique, on utilisa l'acide para-amino-phényl-arsinique et son homologue, l'acide para-amino-tolylarsinique. L'Atoxyl (amino-phénylarsine ou anilarsine), fut utilisé par Salmon dans la syphilis.

Des dérivés de l'Atoxyl furent expérimentés et employés :

L'Arsacétine (ou sel de sodium de l'acétyl atoxyl), et

L'Hectine, de Mouneyrat (benzène sulfone atoxyl).

Par ailleurs, on expérimenta la Kharsine (para-amino-tolylarsinate de sodium), et l'Orsudan (acétyl-amino-tolyl-arsinate de sodium).

Mais ces composés ont, sauf quelques indications spéciales, presque disparu de la thérapeutique antisypilitique et certains trouvent leur emploi plus particulièrement dans le traitement des trypanosomiasés.

Un grand nombre d'autres acides arsiniques ont été préparés, mais des expériences des auteurs américains, comme des expériences de Fourneau et de ses collaborateurs, nous devons tirer la conclusion que « à toxicité égale, aucun des acides arsiniques, ou de leurs dérivés, ne s'est montré expérimentalement supérieur aux dérivés de l'acide méta-amino-para-oxy-phénylarsinique ». (Clément Simon.)

Et M. Fourneau montra que la toxicité des acides arsiniques et surtout de l'acide oxy-amino sur le système nerveux des animaux de laboratoire était, pour une grande part, due aux impuretés des composés utilisés.

C'est pourquoi on revint à l'utilisation des dérivés de l'arsenic pentavalent.

M. Fourneau prépara l'acide acétyl-oxy-amino-phénylarsinique, le 190 de Fourneau (Stovarsol). C'est le dérivé acétylé de l'acide oxy-amino-phénylarsinique utilisé par voie buccale en comprimés de 0 gr. 25 par MM. Fourneau, Levaditi, Navarro-Martin et MM. Fournier, Guénot, Schwartz. Il fut uti-

lisé aussi sous forme de Stovarsol sodique injectable dans le traitement de la paralysie générale, associé ou non à la malarithérapie par MM. Sézary et Barbé.

L'école de Toulouse étudia le para-oxy-méta-acétyl-amino-phénylarsinate de diéthyl-amine (acétylarsan), injectable aux doses de 1, 2 et 3 centimètres cubes sous cutanés ou intramusculaires.

Enfin le dérivé formylé de l'acide méta-amino-para-oxy-phénylarsinique (Tréparsol), utilisé par voie buccale, a donné, entre les mains de notre maître M. Clément Simon et de ses assistants, MM. Rabreau et Bralez, des résultats remarquables consignés dans des publications antérieures.

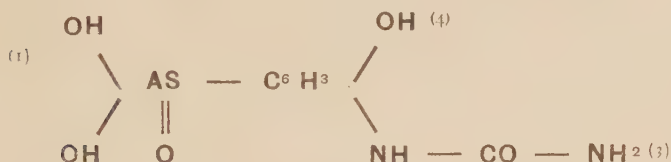
Récemment, M. Vrigniaud, de Bordeaux, dans un travail sur les arsenicaux pentavalents, étudiait l'acétyl-amino-oxy-phénylarsinate de diéthyl-amino-éthanol (Arsaminol), dans le traitement de la syphilis.

Nous voudrions nous-même rapporter ici nos observations faites au cours de l'étude clinique d'un dérivé apparenté à cette série des composés arsiniques : l'acide méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinique, sous forme de sel de diéthylamine.

Nous l'avons utilisé chez des malades du service de notre maître M. Clément Simon et nos observations portent sur une période de presque une année entière. Nous avons pu recueillir sur sa toxicité et surtout sur sa valeur thérapeutique des enseignements que nous essaierons de dégager au cours de ce travail.

Le méta-mono-urée-para-oxyphénylarsinate de diéthylamine

Le corps que nous avons étudié au point de vue de son application à la thérapeutique de la syphilis est l'acide méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinique, dont la formule s'écrit :



Nous l'avons utilisé sous forme de sel de diéthylamine.

Préparé par Lecoq et Ferrand, ce sel contient 21,6 pour cent d'arsenic métalloïde.

Sa solubilité dans l'eau permet d'introduire en solution 0 gramme 23 de substance active par centimètre cube, ce qui fait 0 gr. 05 d'arsenic métalloïde par centimètre cube injecté.

Cette solution aqueuse se présente sous forme d'un liquide limpide à peine teinté de jaune, en ampoule de 3 centimètres-cubes pour l'usage courant. (1)

Des essais de toxicité furent faits sur la souris par M. le D^r Hauduroy, qui mit en parallèle les pouvoirs toxiques de 3 dérivés voisins de l'acide para-amino-phényl-arsinique :

(1). — Les nouvelles et dernières préparations du méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine sont incolores.

1° L'Acétylarsan (para-oxy-méta-acétyl-amino-phénylarsinate de diéthylamine) ;

2° Le Tréparsol (acide méta-formyl-amino-para-oxy-phénylarsinique) ;

3° Enfin le méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine.

Ces essais de toxicité sont représentés dans le tableau suivant :

PRODUIT INJECTÉ

DOSE en volume	DOSE en poids (grammes)	POIDS de la souris (grammes)		DOSE inoculée par 100 gram.	TOXICITÉ
Acétylarsan					
1 cc	0 gr. 02	9 gr.	mort	0 gr. 222	toxique
0 cc 5	0.01	13 gr.	mort	0 gr. 076	toxique
0.25	0.005	10 gr.	survie	0 gr. 05	atoxique
Tréparsol					
1 cc	0 gr. 02	11 gr.	mort	0 gr. 181	toxique
0.5	0.01	13 gr.	mort	0 gr. 076	toxique
0.26	0.005	12 gr.	mort	0 gr. 041	toxique
Méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine					
1 cc	0 gr. 02	20 gr.	mort (2 heures)	0 gr. 100	toxique
0.5	0.01	20 gr.	mort	0 gr. 050	toxique
0.25	0.005	11 gr.	survie	0 gr. 045	atoxique
0.25	0.005	20 gr.	survie	0 gr. 025	atoxique
0.09	0.0018	13 gr.	survie	0 gr. 013	atoxique

La simple lecture de ce tableau montre que le composé étudié présente une toxicité, vis-à-vis de la souris, un peu supérieure à celle de l'acétylarsan, mais pas très éloignée d'elle puisque la dose minima toxique pour l'acétylarsan est située entre 0 gr. 076 pour 100 grammes de souris (dose qui tue), et 0 gr. 05 pour 100 grammes (dose qui ne tue pas), alors que pour le dérivé étudié la dose minima toxique est entre 0 gr. 05 pour 100 grammes de souris (dose qui tue) et 0 gr. 045 pour 100 grammes (dose qui ne tue pas).

Quant au Tréparsol, sa toxicité est bien supérieure ; une dose de 0 gr. 041 pour 100 grammes de souris entraîne encore la mort.

En résumé, le méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine paraît présenter une toxicité qui, mise en face

de celle des dérivés pentavalents de la même série, semble être de l'ordre de la toxicité de l'Acétylarsan.

Nous voudrions enfin comparer le corps étudié aux dérivés de la série arsénioïque (arsenic trivalent), c'est-à-dire aux arséno-benzènes.

Ehrlich avait déjà montré que la toxicité de l'acide oxy-amino-phényl-arsinique et de ses dérivés était notablement inférieure à celle des dérivés de l'arsenic trivalent, tels que l'arsénobenzol.

Par contre, il avait bien montré aussi la moindre valeur spirocicide des arsenicaux pentavalents et la nécessité de doses plus importante pour obtenir des effets thérapeutiques comparables à ceux obtenus avec les arsenicaux trivalents. Il semble donc au premier abord que cette infériorité thérapeutique des arsenicaux pentavalents soit en quelque sorte compensée par la possibilité d'administrer des doses plus fortes tout en restant en deçà des limites de la toxicité.

Nous montrerons en effet, s'il n'est pas prématuré de fixer une posologie aussi précise, que la dose pratique totale pour une série de méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine semble se trouver entre 0 gr. 15 et 0 gr. 20 par kilogramme, alors que la dose toxique est de 0 gr. 45 par kilogramme. Il reste donc une marge théorique importante entre dose pratique et dose toxique que l'on est loin de retrouver pour toutes les médications arsenicales.

Avec le 914, par exemple, la dose toxique est plus près de la dose thérapeutique. Si nous admettons, avec M. le Professeur Gougerot, que la dose totale d'une série peut varier entre 5 et 7 grammes représentant environ 0 gr. 10 de 914 par kilogramme; la dose toxique pour Ehrlich est de 0 gr. 15 par kilogr., pour Kerstein, Leredde, 0 gr. 20. Les doses toxiques seraient donc plus rapidement atteintes au cours d'un traitement intensif ou d'un traitement continué, au delà des doses limites pratiques.

Par conséquent, si, à poids égal, l'activité stérilisante des arsenicaux pentavalents est moindre que celle des arsenicaux trivalents, les doses plus importantes employées dans l'utilisation des premiers compensent cet inconvénient.

Nous avons rassemblé dans le tableau suivant une vingtaine de nos observations pour comparer les doses de méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine injectées, ce qu'elles représentent en poids, d'une part, de substance active, d'autre part, d'arsenic métal et à quelle dose de novarsénobenzol elles correspondent, étant donnée la teneur de 32 % d'arsenic de ce dernier corps.

	Dose injectée en centicubes	Dose en poids de substance active	Quantité d'Arsenic métal correspondante	Dose de Novar correspondante
Cou.. Marie.....	60 cc	13 gr. 80	3 gr.	9 gr. 37
Bon.. Lucienne....	»	»	»	»
Bu... Yvonne... ..	57 cc	13 gr. 11	2 gr. 85	8 gr. 90
Au... Agnès.....	52 cc	11 gr. 960	2 gr. 60	8 gr. 12
La... Simone.....	51 cc	11 gr. 73	2 gr. 55	7 gr. 96
Da... Georgette...	»	»	»	»
Tem.. Angèle... ..	»	»	»	»
Or... Lucienne....	»	»	»	»
Gu... M.-Louise...	48 cc	11 gr. 04	2 gr. 40	7 gr. 50
Coi... Marie.....	»	»	»	»
Al... Valentine...	»	»	»	»
Eu... Hélène.....	46 cc	10 gr. 58	2 gr. 30	7 gr. 18
Mal... Mathilde....	45 cc	10 gr. 35	2 gr. 25	7 gr. 03
Ho... Elise.....	»	»	»	»
Bar... Louise.....	»	»	»	»
Ra... Jeanne.....	42 cc	9 gr. 66	2 gr. 11	6 gr. 59
Thé... Marie.....	»	»	»	»
Hug.. Lévy.....	40 cc	9 gr. 20	2 gr.	6 gr. 25
Du... Léa... ..	39 cc	8 gr. 97	1 gr. 5	6 gr. 09
Ger... Jeanne.....	33 cc	7 gr. 59	1 gr. 65	5 gr. 13
Ma... Lucienne....	»	»	»	»
He... Georgette...	28 cc	6 gr. 44	1 gr. 40	4 gr. 37

L'exposé que nous venons de faire nous montre les doses de novarsénobenzol que nous aurions du faire pour injecter sous forme d'arsénobenzol une quantité équivalente en poids d'arsenic métal à celle que nous avons injectée sous forme de méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine.

Nous ferons remarquer que, à une exception près, nos malades sont toutes des femmes dont le poids moyen est autour de 57 kilogr.

D'autre part, nous voudrions souligner le fait, qu'avec les injections du dérivé que nous étudions, nous avons fait tolérer par les malades, dans un temps donné, une quantité d'arsenic métal supérieure à celle que l'on peut injecter dans le même temps sous forme de 914. Fixons des chiffres matérialisant cette différence importante :

Une série de 7 gr. 65 de 914, faite en 9 semaines de traitement par des injections de 0 gr. 15, 0.30, 0.40, 0.60, 2 fois 0.75 et 5 fois 0.90, représente 2 gr. 43 d'arsenic métal injecté ;

dans le même temps, nous aurions injecté 11 gr. 79 de méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine par 18 injections bi-hebdomadaires représentant 2 gr. 55 d'arsenic métal. Par conséquent, dans le même temps, en utilisant le dérivé pentavalent, nous injectons 12 centigrammes d'arsenic métal de plus qu'avec les injections de novarsénobenzol.

Le tableau précédent et l'étude des observations qui s'y rattachent, nous permettent d'entrevoir autant que l'autorise une expérimentation qui doit être développée, la posologie du dérivé pentavalent étudié.

Pour simplifier l'exposé de la posologie, de la tolérance et des observations de traitement, nous désignerons désormais conventionnellement par les initiales : K.U.D.A., le méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine.

POSOLOGIE

La posologie du K.U.D.A. ne semble pouvoir être définitivement fixée à la suite de ces essais faits sur une soixantaine de malades, dans le service de M. Clément Simon, à Saint-Lazare.

Néanmoins, nous avons administré le médicament sous forme d'injection intra-musculaires tous les 3 jours d'après une cadence uniforme :

- 1 cc. le premier jour, soit 0 gr. 23 de K.U.D.A
- 2 cc. le quatrième jour, soit 0 gr. 46 de K.U.D.A.
- et 3 cc. le huitième jour, soit 0 gr. 69 de K.U.D.A.

On continue les injections de 3 centimètres cubes tous les trois jours.

La dose totale, variant de 10 grammes à 13 grammes de K.U.D.A., représente 2 gr. 30 à 2gr. 80 d'arsenic métal. Rapportée au poids du malade, cette dose correspond à environ 0 gr. 15 à 0 gr. 20 de K.U.D.A. par kilogramme. Le traitement s'échelonne ainsi sur 3 à 4 semaines avec une moyenne de 15 à 20 injections bihebdomadaires.

Mais, nous le répétons, cette posologie pourra être remaniée, et cette dose totale nous paraît pouvoir être dépassée suivant la gravité des accidents auxquels le traitement s'applique et suivant la susceptibilité du malade envers les arsénicaux.

TOLÉRANCE

Nous ne parlerons pas de la tolérance locale, qui fut toujours excellente ; les injections faites strictement intramusculaires aux points d'élection n'ayant jamais entraîné aucun accident local et étant très bien tolérées par les tissus au moment de l'injection comme les jours suivants.

En fin de série, les points d'injection restent absolument indolores, spontanément et à la palpation ; nous n'avons constaté aucune tendance à la formation de myosite progressive telle qu'on la voit apparaître chez les vieux habitués des consultations de dermato-vénéréologie, traités par les sels de bismuth.

Au point de vue de la tolérance générale, nous n'avons relevé qu'une dizaine d'observations de malades traités par le K.U.D.A. et ayant présenté des signes d'intolérance qui, dans la plupart des cas, se sont réduits aux premiers symptômes de l'intolérance aux arsenicaux pentavalents, c'est-à-dire à une céphalée plus ou moins nette et une diarrhée accompagnée ou non de coliques intestinales, qui nous firent arrêter immédiatement les injections.

Nous passerons en revue rapidement ces différentes observations.

Connaissant l'affinité des arsenicaux pentavalents pour le système nerveux et particulièrement leur action sur le nerf optique, nous avons surveillé tout spécialement les symptômes subjectifs oculaires et fait pratiquer par l'ophthalmologiste de Saint-Lazare des examens en série du fond d'œil de nos malades en traitement aussi souvent que nous l'avons pu.

Jamais on ne nous a signalé de lésion pouvant faire penser à une atteinte du nerf optique ; une fois seulement — observation n° 11, Bard... Marie — l'examen aurait montré une légère décoloration papillaire passagère qui coïncidait avec l'apparition d'un érythème toxique.

Nous insisterons sur la valeur des deux symptômes céphalée et diarrhée avec quelque fois coliques, nausées et vomissements, qui indiquent que la limite de tolérance est atteinte et sont les précurseurs d'accidents plus grave d'intolérance vraie.

Par elles-mêmes, céphalée et diarrhée n'ont jamais eu grande gravité et, apparues au cours du traitement quelques heures ou une journée après la dernière piqûre, elles retocédèrent immédiatement après la cessation des injections de K.U.D.A., ainsi que les petits signes d'intoxication.

Mais il faut savoir la valeur de signal-symptôme de ces deux manifestations et ne pas passer outre en continuant les injections.

Donc, dès l'apparition d'une céphalée, qui nous a paru être le plus souvent frontale ou bitemporale, nous avons arrêté le traitement.

Il nous a fallu souvent différencier la céphalée toxique, en général plus localisée, commandée par les injections, de la céphalée syphilitique, existant avant tout début de traitement, disparaissant rapidement, le plus souvent dès la deuxième injection, variable, allant de la simple lourdeur à la douleur atroce, mais surtout diffuse sans localisation névralgique et à recrudescence nocturne. Très souvent, cette céphalée syphilitique entraîne de l'insomnie, le malade étant réveillé vers 2, 3 ou 4 heures du matin, comme le dit M. Milian.

La diarrhée, avec ou sans vomissements, accompagnait la céphalée, mais s'est montrée parfois comme le seul symptôme toxique, et nous avons dû arrêter le traitement dans un cas de vomissements simples accompagnant chaque injection.

Nous allons rapporter les quelques observations des malades pour lesquels les injections durent être cessées pour ces seules causes : céphalée, diarrhée et vomissements

Observation n° 1. — Lac... Berthe, 35 ans. Syphilis ancienne il y a quinze ans. B.-W. positif à cette époque.

Traitement suivi assez régulièrement au début, puis négligemment par des séries de novarsénobenzol toujours bien supportées.

Ne présente, le 31 janvier 1931, aucun signe de syphilis, mais dans le sang un B.-W. : + + + +, un Hecht : + + + +, un Vernes à 3.

A la 4^e injection de K.U.D.A., apparurent des coliques intestinales, une diarrhée peu importante, mais une température à 39°, accompagnée de céphalée bitemporale : signes qui font abandonner le K.U.D.A., le 11 février 1931. Ce même jour, un examen des yeux ne montre rien d'anormal.

Deux injections prudentes de novarsénobenzol de 0 gr. 10 et 0 gr. 30, tentées après un repos de 12 jours, sont pourtant très bien supportées.

Une nouvelle tentative par le K.U.D.A. fait apparaître à la 3^e injection une nouvelle poussée de température à 38,1 et une diarrhée séreuse.

Le K.U.D.A. est définitivement abandonné le 18 mars 1931.

Par conséquent, cette malade, qui avait toléré des doses importantes d'arsénobenzol, a présenté après une dose relativement faible de K.U.D.A. des accidents de pré-intoxication témoignant d'une mauvaise tolérance à chaque tentative de traitement.

Observation n° 2. — Pla... Lucienne, 20 ans. Syphilis asymptomatique découverte par l'examen sérologique du sang au cours d'une bartholinite suppurée. B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes, 89, le 25 septembre 1931.

On institue immédiatement un traitement par injections bihebdomadaires de K.U.D.A. ; mais on doit cesser le 21 octobre à la 8^e piqûre — 4 gr. 830 de K.U.D.A., soit 1 gr. 05 d'arsenic métal, — après 4 semaines de traitement chaque injection faisant apparaître un état nauséux et même un vomissement le jour de la cessation de la série.

L'apparition des vomissements fut le seul signe de début d'intolérance.

Observation n° 3. — Bap... Jeanne, 24 ans. Chancre d'inoculation inconnu. Se plaint de céphalée nocturne typique. Présente une roséole discrète érythémateuse simple sur tout le corps, prédominant au flanc et sur la poitrine.

Pas de traitement antérieur.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 125, le 4 juin 1931.

Après la première injection de K.U.D.A., la céphalée syphilitique avait disparu, mais à partir de la 3^e injection, chaque piqûre est suivie d'une céphalée frontale présentant tous les caractères de la céphalée toxique, apparaissant environ une demi-heure après l'injection.

On cesse à la quatrième piqûre, alors que la roséole a déjà disparu, et on fait une série de novarsénobenzol bien supportée.

Cette malade, comme la précédente, a présenté une sensibilité spécifique au K.U.D.A., mais se traduisant uniquement dans ce cas par cette céphalée typique.

Observation n° 4. — Ham... Jeanne, 27 ans. Syphilis ancienne, début en mars 1926.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 29.

Traitée par une série très courte de novarsénobenzol, une série de bismuth et une série d'acétylarsan. Pendant 4 ans, la malade fait faire régulièrement des séries d'entretien au bismuth et à l'acétylarsan.

Revue le 10 décembre 1930, on ne relève pas de signe clinique de syphilis, mais :

B.-W. : — — — +, Hecht : — + + +, Vernes à 0.

Le 12 décembre 1930, on fait une injection de 1 cc. de K.U.D.A. qui fit apparaître une céphalée bitemporale et occipitale quelques heures après la piqûre et même un léger étourdissement.

On refait 1 cc. le 15 décembre 1930 ; à la suite, nouvelle poussée de céphalée ayant les mêmes caractères, s'accompagnant d'insomnie le jour de piqûre et d'une légère lombalgie.

On cesse le K.U.D.A. pour mettre la malade aux injections de bismuth soluble.

Le 7 et le 10 janvier 1931, une injection d'acétylarsan est très bien supportée, mais une nouvelle injection, le 14 janvier 1931, de 1 cc. de K.U.D.A. déclenche l'apparition, deux heures après la piqûre, d'une céphalée bitemporale avec étourdissements, douleurs lombaires et coliques sans diarrhée. Céphalée persistante, mais diminuée le lendemain.

Un examen du fond d'œil est négatif. On abandonne le K.U.D.A.

C'est la répétition des observations précédentes, mais ici nous soulignons le fait que l'intolérance au K.U.D.A. est vraiment spécifique puisque notre malade a supporté antérieurement, sans aucun signe d'intolérance ni d'intoxication, plusieurs séries d'acétylarsan.

Pour nous en assurer, nous avons fait une injection de ce dérivé pentavalent, qui fut bien supportée, nous l'avons dit, alors que chaque injection de K.U.D.A. provoquait l'apparition de phénomènes toxiques.

Une autre observation analogue est celle-ci :

Observation n° 5. — Cors... Octavie. 23 ans. Syphilis diagnostiquée il y a 4 ans par un examen de sang à la suite d'une adénopathie suppurée de l'aîne gauche de nature indéterminée.

Une seule série de novarsénobenzol a été faite, très bien supportée, après laquelle le B.-W. serait devenu négatif. Aucun traitement jusqu'à l'entrée.

Le 10 décembre 1930, on constate une éruption maculeuse pigmentaire sur tout le corps, particulièrement sur les faces latérales du thorax et sur les bras.

Adénopathie épitrochléenne, légère céphalée, amygdales rouges et enfin B.-W. dans le sang : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 15.

Le 12 décembre, on fait 1 cc. de K.U.D.A. bien supporté. Le 16, on fait 3 cc. qui font apparaître une douleur spontanée de la région lombaire dans les heures qui suivent l'injection ; lombalgie diffuse sans point douloureux net à la palpation, ne s'accompagnant d'aucune modification des urines.

Dans la nuit : insomnie, céphalée bitemporale peu marquée, céphalée persistante le lendemain alors que la lombalgie diminue, quelques selles diarrhéiques apparaissent.

On cesse le K.U.D.A., la malade est mise au bismuth. Trois injections d'un sel soluble de bismuth.

Le 7 et le 10 janvier 1931, on fait 2 cc. et 3 cc. d'acétylarsan qui sont très bien tolérés.

Un examen oculaire pratiqué le 12 janvier 1931 montra un fond d'œil normal.

Une tentative de reprise du traitement par le K.U.D.A. — 1 cc. le 14 janvier — fait apparaître les mêmes symptômes déjà observés.

Cette malade présenta donc une « intolérance élective pour le K.U.D.A. » (M. Clément Simon), puisque la même dose d'acétylarsan ne produisit aucun des phénomènes toxiques observés lors des deux tentatives de traitement par le K.U.D.A.. Nous avons dit au début de l'observation qu'une série de novarsénobenzol avait pu être terminée il y a 4 ans sans incident.

D'autre part, nous avons tenté d'injecter ce dérivé pentavalent à des malades qui présentaient déjà une intolérance poly-arsenicale, aussi bien aux arsénobenzols qu'aux produits voisins du K.U.D.A., l'acétylarsan ou le Tréparsol, pour déceler une tolérance élective, pour le K.U.D.A., possible.

Dans un cas (observation n° 16, Bau...), la malade qui, à la 4^e injection de novarsénobenzol (0 gr. 60), avait présenté une petite crise nitroïde et une légère érythrodermie, supporta 6 gr. 210 de K.U.D.A., dose égale à 4 gr. 05 de novarsénobenzol, sans présenter de signes d'intoxication.

Dans trois autres cas, les malades dont les observations suivent étaient intolérantes à toutes les formes médicamenteuses de l'arsenic.

Observation n° 6. — Verp... Eliane, 19 ans. Syphilis remontant à juillet 1929. Traitée régulièrement tout d'abord par quelques injections de cyanure de mercure, suivies de quatre injections bien supportées de novarsénobenzol : 0.15, 0.30, 0.45 et 0.60. Puis pas de traitement jusqu'au mois de mars 1930 où on institue un traitement mixte : injections intramusculaires d'un sel soluble de bismuth et tréparsol par la bouche, d'après la posologie fixée par M. Clément Simon.

Après trois semaines de ce traitement, on doit cesser le tréparsol per os qui donne des accidents de coliques et diarrhée.

Le bismuth, de même, doit être abandonné après l'apparition d'une légère stomatite.

Enfin, à la quatrième piqûre d'une série de novarsénobenzol (0.60), faite à la suite, la malade fait une petite crise nitroïde.

Revue en février 1931 — elle avait suivi entre temps un traitement par le bismuth — elle ne présentait pas de signe clinique de syphilis en évolution, mais :

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +.

Un traitement d'entretien commencé par 1 centimètre cube de K.U.D.A. fit apparaître immédiatement des coliques et une diarrhée qui obligea d'abandonner chez cette malade toute tentative de traitement arsenical.

Intolérance créée peut-être par l'administration sensibilisatrice de petites doses de novarsénobenzol bien supportées au début, mais qui ne furent pas continuées.

Observation n° 7. — Ball... Camille, 18 ans 1/2. Syphilides papuleuses et papulo-squameuses du haut de la face interne des deux cuisses et périanales, œdème indolore de la grande lèvre gauche. Trois syphilides maculeuses sur l'avant-bras droit.

Amygdales rouges et légèrement opalines.

Rien à signaler par ailleurs.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 31.

Traitée par le novarsénobenzol, chaque injection à dose de 0 gr. 15, répétée 4 fois, fut suivie de coliques, diarrhée et nausées. Une injection de 1cc. de K.U.D.A. fit apparaître une céphalée frontale et des coliques sans diarrhée.

Devant la susceptibilité de cette malade à la thérapeutique arsenicale sous forme d'arsénicaux tri ou pentavalent, on fit une série d'injection de bismuth soluble bien supportée.

Enfin, nous voudrions présenter une observation d'intolérance plus complexe, et qui demande à être discutée avec quelques détails.

Observation n° 8. — Lev... Pascaline, 21 ans.

Début 8 jours environ avant l'examen — première semaine d'avril 1931, — par une éclosion de syphilides papulo-érosives périanales et vulvaires, particulièrement sur la grande lèvre gauche, accompagnée d'une adénopathie syphiloïde de l'aîne droite, sans autres signes de syphilis cliniquement décelables.

Le chancre d'inoculation est passé inaperçu.

Le 15 avril 1931, B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 61.

Aucun traitement antérieur n'a été fait.

On commence, le 15 avril 1931, par une injection de 1 cc. de K.U.D.A., le 18 avril, 2 cc. et le 22 avril, 3 cc.

Dans la journée du 22 avril, la malade se plaint de nausées, douleurs dans le bas ventre, alors que les injections précédentes avaient été bien supportées. La température monte le soir, à 39,5 ; le pouls est rapide, mais on ne décèle aucun point douloureux abdominal et il n'y a ni diarrhée ni vomissement. Au toucher vaginal, le cul-de-sac vaginal gauche empâté est douloureux. Antérieurement, la malade avait déjà présenté une crise salpingienne légère.

Glace sur le ventre.

Le lendemain, la température tombe à 37,6 ; il persiste un léger endolorissement du cul-de-sac gauche. Pas de signe d'intoxication, si ce n'est un œdème passager des paupières, mais rien dans les urines.

On cesse le K.U.D.A.

La température oscille pendant 2 jours entre 37,6 et 38,2, lorsque dans la soirée du 24 avril 1931, 9 jours après la première injection, apparaît à la nuque un léger érythème ortié, en même temps la température monte à 38,6.

Le lendemain, 25 avril 1931, température à 40°.

L'érythème est diffus, scarlatiniforme, prédominant au cou, aux membres supérieurs et inférieurs, sur les faces de flexion : en même temps : léger énanthème, gorge rouge. Rien à signaler sur la langue.

Le soir, température à 39°6.

Le lendemain, 26 avril 1931, la température est descendue à 37,8, le matin, et, le soir, remonte à 38,1 avec apparition d'une nouvelle poussée érythémateuse, mais moins importante.

Les jours suivants, l'érythème disparaissait, laissant une légère desquamation et tout rentrait progressivement dans l'ordre en quelques jours.

Dans les urines, à aucun moment, on n'avait trouvé d'albumine, mais une phosphaturie importante.

Ce tableau rappelait ce que M. Milian a montré être des érythèmes arsenicaux biotropiques du 9^e jour ; nous basant d'une part sur la date d'apparition des accidents, après une véritable incubation d'une huitaine de jour à la suite de la première injection ; d'autre part, sur le peu de durée de l'érythème (3 jours), aussi bien que sur son aspect scarlatiniforme et l'absence de signes d'intoxication, nous n'hésitions pas à porter ce diagnostic.

Ce qui nous incitait à le faire, c'était aussi le souvenir de la réaction salpingienne, décrite au début de cette observation et qui pouvait reconnaître une même étiologie biotrope.

C'est pourquoi, après un court repos, le 2 mai 1931, nous refaisons 1 cc. de K.U.D.A. à la malade.

Mais, 3/4 d'heure après l'injection, apparaissait une céphalée gravative accompagnée de frissons et bientôt de nausées et vomissements.

5 heures après la piqûre, la température était à 40°.

Cette réaction ne s'accompagna d'aucune éruption, pas de douleur lombaire, ni de bouffissure de la face.

Le 3 mai, la température descendait à 38 le matin, 37,2 le soir.

Ces phénomènes, d'apparence toute autre que ceux observés précédemment, paraissaient surtout être d'origine toxique.

On faisait le 4 mai une injection de 0 gr. 07 de novarsénobenzol très bien supportée ; le 9 mai, une injection de 0 gr. 30 sans incident.

Enfin, le 13 mai, une nouvelle tentative en injectant un centimètre cube de K.U.D.A., est faite.

3/4 d'heure à 1 heure après la piqûre, apparition d'une céphalée frontale et bitemporale gravative et d'une courbature généralisée avec nausées, mais sans vomissements.

Une injection sous-cutanée d'adrénaline est pratiquée.

Dans l'après-midi, persistance de la céphalée et de la courbature ; la température est à 38,5, le pouls rapide et bien frappé. On note une éruption roséoliforme non ortiée, non prurigineuse, recouvrant tout le tronc. Facies rouge mais non bouffi.

Le 14 mai : la température de 38,2, le matin, tombe, le soir, à 37,7. L'érythème s'est généralisé, il est plus rouge et plus scarlatiniforme que la veille, et on constate un léger énanthème constitué par une rougeur diffuse des amygdales et des piliers et par un pointillé rouge du voile.

Le surlendemain, 16 mai, l'érythème qui rétrocedait déjà la veille, avait complètement disparu.

Un essai de traitement par 3 injections d'acétylarsan, bien supporté d'abord, fit réapparaître un léger érythème à la 3^e piqûre, et dut être abandonné, de même que les injections de novarsénobenzol qui, dès la première, entraînèrent une légère céphalée.

Définitivement, on abandonna, chez cette malade intolérante, toute médication arsenicale et un traitement par le bismuth fut mis en train.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue ; il faut d'abord dissocier ce que est intolérance de ce qui est réaction biotropique.

Pour les réactions d'intolérance, nous serons bref ; elles ont été semblables à celles que nous avons déjà décrites, à part l'érythème, symptôme nouveau, mais que nous retrouverons jouant un rôle de premier plan dans deux observations relatives à la suite.

Pour les réactions biotropiques, nous rappellerons que M. Milian désigne sous le nom de Biotropisme « les stimulations microbiennes qui surviennent dans un organisme sous des influences étrangères, le plus souvent médicamenteuses », et nous savons avec quelle fréquence les composés arsenicaux donnent naissance à ces phénomènes de Biotropisme ; nous ajouterons donc le K.U.D.A. à la liste des corps capables de déclencher des réactions biotropiques.

L'observation que nous venons d'exposer peut être considérée comme un exemple de ce « biotropisme indirect » (M. Milian) dans lequel un traitement antisyphilitique réveille un micro-organisme latent autre que celui contre lequel la médication était dirigée ; mais il nous a été donné d'observer au moins un cas très net de « biotropisme direct », c'est-à-dire de stimulation, par les injections de K.U.D.A., de la syphilis, se traduisant par une réaction focale au niveau des lésions spécifiques, par une réaction d'Herxheimer, accompagnée ou non de phénomènes généraux.

Nous avons constaté, en effet, dans l'observation de Cou... Marie (observ. n° 25), au lendemain de la première injection de 1cc. de K.U.D.A., une poussée congestive des éléments papuleux de la roséole ; cette réaction s'effaça d'ailleurs rapidement par la continuation du traitement.

A côté des érythèmes biotropiques, le K.U.D.A. a donné lieu à des érythèmes toxiques qui, dans les deux cas que nous allons relater, n'eurent pas la gravité de certaines érythrodermies, mais n'en furent pas moins assez longs à guérir, demandant trois semaines pour s'effacer, dans le cas de Bard... Marie (observ. n° 10).

Observation n° 9. — Al... Valentine, 29 ans.

Chancre syphilitique passé inaperçu.

Présente, le 9 avril 1931, des syphilides papuleuses et papulo-érosives disséminées autour de l'anus et sur les grandes lèvres, dont l'apparition remonte à 8 jours environ. Adénopathie inguinale bilatérale indolore sans périadénite.

Pas d'autres signes de syphilis secondaire, si ce n'est :

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, et un Vernes à 27.

Mise au traitement, elle supporte une série importante pendant 8 semaines de traitement — 11 gr. 02 de K.U.D.A., soit 2 gr. 40 d'arsenic.

Dès la quatrième semaine, les syphilides étaient épidermisées. On avait noté au cours du traitement un épaissement de l'épiderme corné de la face palmaire des mains, avec crevasses, sans lésions plantaires, lorsqu'après la 17^e injection :

B.-W. : — + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 0, apparaît une éruption érythémateuse sur le tronc, peu marquée, accompagnée de prurit. On reconnaissait par place des médailles à type de pytiriasis rosé, mais surtout les lésions d'hyperkératose palmaire s'accroissaient. L'épiderme épaissi atteint par place 2 à 3 millimètres, laissant au niveau des plis naturels des doigts des fissures sous lesquelles on perçoit le derme rouge et sec.

On cesse le traitement et, après quelques jours, apparaît une desquamation en larges plaques qui se continue pendant 2 semaines.

Observation n° 10. — Bard... Marie, 20 ans.

Syphilis asymptomatique découverte par une prise de sang prophylactique le 4 février 1931.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 90.

Pas de signes cliniques de spécificité.

Mise immédiatement en traitement. On fait 1 cc. de K.U.D.A. intra-musculaire le 7 février 1931, et progressivement, 3 cc. deux fois par semaine, très bien supportés au début de la série. Le 11 février 1931, un examen des yeux est normal.

Mais apparition, 2 jours après la 8^e injection, d'un très léger érythème des membres inférieurs, sans prurit prémonitoire, sans signes d'intolérance ni d'intoxication. La 9^e injection de 3 cc., le 7 mars 1931 (on avait injecté 5 gr. 520 de K.U.D.A., soit 1 gr. 20 d'arsenic) déclenche un érythème presque généralisé, prédominant aux faces d'extension des membres où il prend un caractère périplaire ; sur la poitrine et l'abdomen, l'érythème est plus discret, lividoïde et roséoliforme. Chaud à la palpation, il donne à la malade une sensation de cuisson, de douleur, mais pas de prurit. On ne relève pas d'autres signes d'intoxication.

Cet érythème va en s'accroissant de jour en jour ; sur les parties nouvellement atteintes, les faces de flexion des membres, c'est une simple rougeur. Le cou présente, par contre, un érythème diffus légèrement desquamatif. Un léger énanthème accompagne cet érythème, qui tend à se généraliser. Enfin, une desquamation en squames fines furfuracées apparaît au niveau des parties atteintes les premières.

Le 16 mars 1931, on fait, à la face externe de la cuisse, une intra-épidermo réaction au K.U.D.A., qui se cerne dès le lendemain d'une auréole érythémateuse, non infiltrée, qui persiste 3 ou 4 jours.

Un nouvel examen du fond d'œil, le 23 mars, montre une papille très légèrement décolorée, lésion qui ne se traduit par aucun signe subjectif.

Très lentement, sous l'influence de l'auto-hémothérapie et du traitement local, cet érythème, presque généralisé, rentrait dans l'ordre dans les derniers jours de mars, lorsqu'en quelques jours, du 8 au 10 avril, apparut une éruption difficilement diagnostiquable au début, mais dont les caractères allèrent en se précisant.

Enfin, le 13 avril 1931, on constatait, sur les bras, des éléments arrondis, à bords peu nets, à centre rosé, un peu vif, non squameux, présentant un certain degré de dermatographisme, rappelant plutôt des éléments d'urticaire que ceux d'une roséole. Sur les avant-bras, il existe des placards parakératosiques, éléments squameux de couleur rose vif donnant au grattage du purpura primitif et pas de pellicule dernière. Le dos est parsemé d'éléments érythémateux diffus, non squameux et d'un semis de petites lésions péripilaires.

Sur le visage, dans les régions séborrhéiques, placards rosés légèrement squameux, réalisant un aspect de syphilides.

Dans les jours qui suivirent, l'éruption syphilitique devint de plus en plus manifeste.

Le B.-W. est toujours positif, mais le Vernes, qui était à 0, remonte de 15 à 47, et à 75.

Le traitement bismuthique fait rétrocéder rapidement les accidents et a bientôt raison de cette poussée de l'infection syphilitique.

Tels sont les cas d'intolérance que nous avons pu retrouver parmi les 60 malades que nous avons traités par le K.U.D.A. Pour la plus grande partie, se sont de petites intolérances, mais qui, presque toutes, présentèrent, lorsque les signes d'intoxication étaient frustes, un des deux symptômes d'alarme : diarrhée ou céphalée.

Nous voudrions souligner, en terminant ce chapitre d'intolérance, que, sur 10 malades intolérantes, si nous avons retrouvé « 4 intolérances vraies spécifiques » (puisque les malades supportaient bien la contre-épreuve à l'acétylarsan ou au novarsénobenzol), nous avons présenté les observations de 3 syphilitiques qui, outre le K.U.D.A., ne supportèrent pas les autres médications arsenicales (Cf. observ. n^{os} 6, 7 et 8), et enfin, pour 3 autres cas, nous n'avons pas fait de contre-épreuve.

Nous ne pouvons pas dire si, dans ces 3 derniers cas, l'intolérance ne s'étendait pas à d'autres dérivés arsenicaux, mais seules les observations n^{os} 1, 3, 4 et 5 correspondent à des intolérances contrôlées vraiment spécifiques au K.U.D.A.

Nous pourrions multiplier les observations de tolérance, parce que nous avons souvent mis au traitement des malades ne présentant pas de signes cliniques de syphilis, mais seulement une syphilis sérologiquement contrôlable.

La tolérance, dans tous ces cas, fut excellente, et nous avons pu atteindre les doses de 60 cc. de solution injectable, représentant 13 gr. 800 de K.U.D.A., soit 3 gr. d'arsenic chez 2 femmes de 19 et 26 ans, dans un traitement de 10 semaines.

Les traitements d'entretien furent faits à doses moindres, mais toujours suivant la même cadence de 2 injections hebdomadaires à 3 centimètres cubes.

Observation n° 11. — Da... Georgette, 33 ans.

Syphilis remontant à 2 mois environ.

Actuellement, 7 juillet 1931 : B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 79. Quelques macules cicatricielles pigmentées thoraciques et abdominales. Pas d'autres signes de spécificité. Pas de traitement antérieur.

La malade reçoit en 2 mois (juillet et août), 18 injections hebdomadaires, c'est-à-dire 11 gr. 730 de K.U.D.A., soit 2 gr. 55 d'arsenic, sans présenter aucune intolérance.

La réaction positive du sang reste en plateau, mais la réaction de Vernes tombe à V. 36.

Observation n° 12. — Gu... Marie-Louise, 23 ans.

Mise au traitement le 29 août 1931 pour macules cicatricielles de lésions périanales de syphilis secondaire et adénopathie inguinale gauche.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + + et Vernes à 37.

On avait fait antérieurement six injections de cyanure de mercure, arrêtées par l'apparition d'une légère stomatite ; puis quatre injections de novarsénobenzo¹ (0.15, 0.30, 0.45 et 0.60) bien supportées. Elle reçoit une série de 17 injections bihebdomadaires — 11 gr. 04 de K.U.D.A., soit 2 gr. 40 d'arsenic — sans aucun signe d'intolérance.

Mais le B.-W. et le Hecht dans le sang restent positifs, seul le Vernes descend à 0 en fin de traitement, qui dura 9 semaines.

Observation n° 13. — La... Simone, 19 ans.

Accident primitif inconnu.

A l'examen, 27 avril 1931, présente une infiltration périanale formée de papules violacées : syphilides secondaires en voie de rétrocession, sous l'effet d'un traitement irrégulier par injections intra-musculaires d'un sel de bismuth.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes : 7.

Mise immédiatement au traitement. On fait 18 injections bihebdomadaires, c'est-à-dire 11 gr. 730 de K.U.D.A., soit 2 gr. 55 d'arsenic, sans qu'il apparaisse aucun signe d'intolérance. Les signes cliniques avaient disparu rapidement et les prises de sang montraient :

A la septième semaine de traitement : B.-W. : ——++ ,
Hecht : + + + + , Vernes à 0.

A la 8^e semaine : B.-W. : ——++ , Hecht : ——++ , Vernes à 0.

A la 9^e semaine : B.-W. : ———+ , Hecht : ——++ , Vernes à 0.

Observation n° 14. — Ho... Elise, 22 ans.

Syphilis asymptomatique. Diagnostic par B.-W. partiellement positif, à l'hôpital Saint-Louis. Traitement antérieur : une série de novarsénobenzol à Saint-Louis, de février à juin.

Actuellement, le 8 juillet 1931, on ne trouve aucun signe de syphilis cliniquement décelable. Placards eczémateux des avant-bras, mais dans le sang : B.-W. : + + + + , Hecht : + + + + , Vernes à 54.

Mise au traitement par des injections bihebdomadaires de K.U.D.A., toujours bien supportées, on fait une série de 16 injections totalisant 10 gr. 350 de K.U.D.A., soit 2 gr. 25 d'arsenic, qui n'influent pas sur le Wassermann ni sur le Hecht, mais amènent le Vernes à 0.

Observation n° 15. — Ma... Lucienne, 28 ans.

Syphilis ancienne traitée irrégulièrement depuis 8 ans par des séries d'injections de novarsénobenzol et bismuth.

Présente, le 4 août 1931, trois ulcérations irrégulières des régions fessières droites et gauches — exulcération plutôt qu'ulcération — à fond propre, irrégulières, bordées d'une auréole violacée, apparues il y a un mois environ ; aucun autre signe de syphilis en évolution.

B.-W. : + + + + , Hecht : + + + + , Vernes à 95.

Reçoit une série de 12 injections — 7 gr. 590 de K.U.D.A., soit 1 gr. 65 d'arsenic — qui cicatrise les lésions sans entraîner d'intolérance, mais influe peu sur les réactions sanguines, comme on le voit dans les syphilis anciennes. Après un mois et demi de traitement, le B.-W. est toujours partiellement positif, le Hecht montré : + + + + , Vernes à 58.

Observation n° 16. — Bau... Madeleine, 31 ans.

Syphilis ancienne dont le début par roséole remonte à 1928. Mise au traitement, à Lyon, par injections veineuses de novarsénobenzol. A cette époque, la malade fait à la 4^e piqûre (0.60), une crise nitritoïde, immédiatement après l'injection, et une légère érythrodermie.

Traitée par la suite à l'hôpital Saint-Louis par des injections intramusculaires de bismuth, mais irrégulièrement.

Ne présente, le 11 août 1931, aucun signe clinique de syphilis évolutive, pourtant :

B.-W. : ——++ , Hecht : —++ , le 12 août.

Mise au traitement, elle supporte 10 injections — 6 gr. 210 de K.U.D.A., soit 1 gr. 35 d'arsenic — sans manifestation d'intolérance ou d'intoxication, mettant en évidence une dissociation entre la tolérance au novarsénobenzol et au K.U.D.A., que nous avons déjà soulignée.

Observation n° 17. — He... Georgette, 21 ans.

Syphilis ancienne (septembre 1930), diagnostiquée par : syphi-

lides papulo-végétantes vulvaires, périvulvaires et périanales ; accident primitif ignoré.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 100.

Traitée par une série de novarsénobenzol : 0.15, 0.30, 0.45, 0.60 et 6 fois 0.75 (6 grammes de novar), au cours d'un premier séjour.

On reprend, après un repos de 15 jours, le 7 décembre, un traitement par le K.U.D.A. : 10 injections bihebdomadaires — 6 gr. 440 de K.U.D.A., soit 1 gr. 40 d'arsenic. La série a été très bien supportée, malgré l'apparition, en cours de traitement, d'une angine rouge avec légère poussée de température.

Un examen du fond d'œil, pratiqué le 12 janvier 1931, était normal.

Cette malade, revue en mars 1931, 6 mois après le début du traitement, présentait encore un B.-W. et un Hecht positifs, malgré la mise en œuvre d'un traitement bismuthique, mais ne présentait aucun signe de spécificité en évolution.

Observation n° 18. — Du... Léa, 21 ans.

Syphilis ancienne. Début il y a trois ans par roséole.

Traitement régulièrement suivi pendant deux ans. Une série de novarsénobenzol, cyanure de mercure, huile grise et bismuth. Tolérance excellente. Le dernier traitement par l'hydroxyde de bismuth remonte à 5 mois.

Le 13 janvier 1931, prise de sang :

B.-W. : — — + +, Hecht : — — + +, Vernes à 3.

Mise aux injections régulières de K.U.D.A. hebdomadaires, 14 injections furent faites, totalisant 8 gr. 970 de K.U.D.A., soit 1 gr. 95 d'arsenic, entre le 14 janvier et le 28 février 1931.

On n'a noté, au cours des sept semaines de traitement, aucun signe d'intolérance ni d'intoxication. Un examen du fond d'œil pratiqué le 11 février 1931, fut normal.

Nous pourrions multiplier les observations de tolérance calculées sur celles-ci, mais elles ne nous donnent que peu d'indication sur la valeur thérapeutique du K.U.D.A.

Et, d'autre part, nous n'avons fait de fortes doses de K.U.D.A. qu'à des malades présentant des accidents syphilitiques en évolution, pour pouvoir juger l'action du traitement sur l'aspect des éléments et sur leur rétrocession plus ou moins rapide. C'est pourquoi, dans l'exposé des résultats cliniques des observations qui vont suivre, nous mentionnons des doses de K.U.D.A. bien plus importantes que les doses faites chez les malades des observations précitées, pour lesquelles nous n'avons considéré le traitement que comme un traitement d'entretien, et non un traitement d'assaut.

En résumé, la tolérance, aux doses employées, est bonne, sauf pour quelques malades plus ou moins sensibles à l'arsenic en général, et pour quelques malades, moins nombreuses, qui ont présenté une intolérance élective au K.U.D.A.

RÉSULTATS CLINIQUES

Les cas cliniques que nous allons maintenant exposer peuvent servir de tests pour l'action du K.U.D.A., parce que les malades étudiés présentèrent des accidents cutanés et muqueux, sur lesquels l'action du traitement était cliniquement vérifiable.

Ces observations, au nombre d'une dizaine, nous montrent la rétrocession rapide des éléments éruptifs de la syphilis, mais l'action plus lente du traitement sur la séro-réaction. Nous verrons quelles conclusions, au point de vue thérapeutique, il faut en tirer.

Observation n° 19. — Coi... Marie, 21 ans.

Exulcération vulvaire chancriforme typique de la fourchette, propre, ronde, rosée, nettement limitée, légèrement saillante, peu indurée, mais accompagnée d'un œdème indolore infiltrant les grandes lèvres, et d'une adénopathie inguinale bilatérale. Accidents dont l'apparition remonte à une dizaine de jours environ. Pas d'autres antécédents de syphilis chez une femme enceinte de 5 mois.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 5.

Mise au traitement. Dès les premières piqûres on voit disparaître le chancre, qui s'épidermise au bout de 10 jours, et, rapidement, dès la 4^e semaine de traitement, la réaction de B.-W. devient négative, ainsi que le Hecht, et le Vernes tombe à 0. (Cf. *Graphique, page 33.*)

On fait en tout 17 injections de K.U.D.A. en 2 mois — 11 gr. 04 de K.U.D.A., soit 2 gr. 40 d'arsenic — très bien supportées par cette malade dont la grossesse évolue normalement.

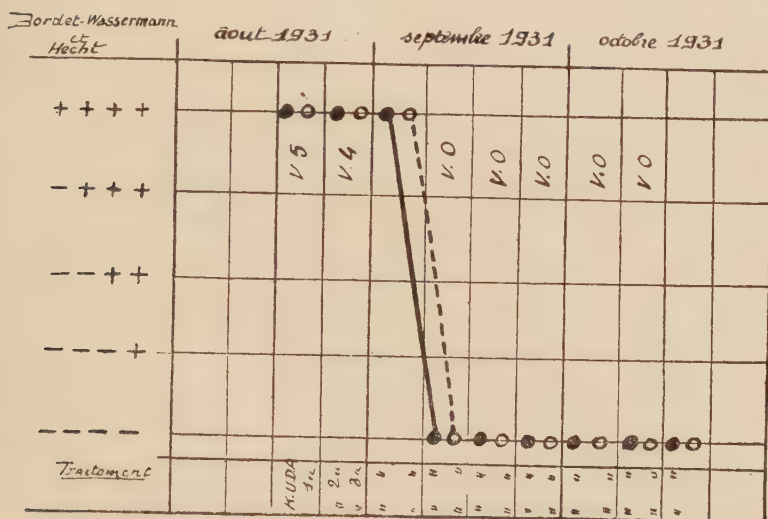
Observation n° 20. — En... Hélène, 23 ans.

Admise le 20 mai 1931 pour érosion nettement circonférentielle de la grandeur d'une pièce de 50 centimes, siégeant sur la lèvre postérieure du col.

Légère exulcération, régulièrement ronde, n'empiétant pas sur l'orifice du col et non centrée par lui.

Obs n° 19 Coi... Marie

Chancre Syph.



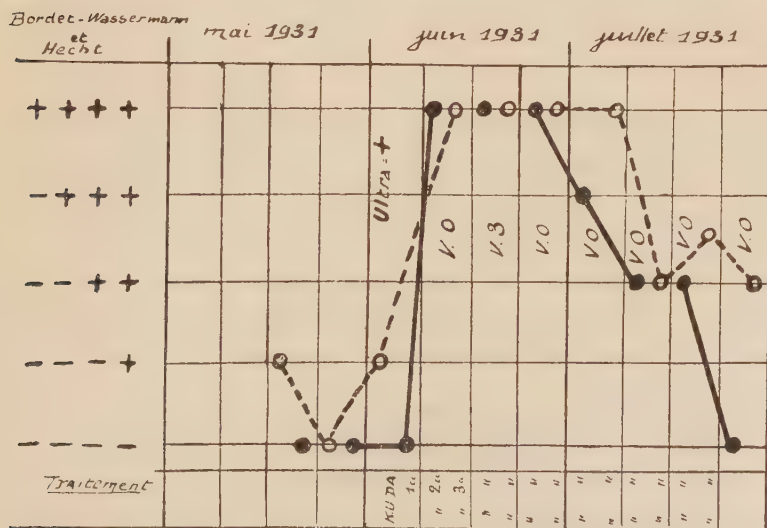
Bordet-Wassermann: ●—

Hecht: ○—

Vernes: V.

Obs n° 20 En... Hélène

Chancre Syph.



Bordet-Wassermann: ●—

Hecht: ○—

Vernes: V.

Bords nets, fond propre, lisse et couleur rouge chair musculaire.

Légère infiltration à la base du col, pas d'adénopathie inguinale.

Le 20 mai 1931 : B.-W. : ———, Hecht : ———+ ;

Le 30 mai 1931 : B.-W. : ———, Hecht : ——— ;

Le 4 juin 1931 : B.-W. : ———, Hecht : ———+.

Ce même jour, présence de tréponèmes à l'ultramicroscope.

La ma'ade est mise immédiatement au traitement à la cadence normale.

Au cours du traitement, après la première injection, le B.-W. et le Hecht devenaient positifs, le 10 juin 1931 : B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 0, restaient en plateau pendant trois semaines et ne tardaient pas à se négativer en fin de série — septième semaine. (Cf. Graphique, page 33.)

La réaction de Vernes restant presque toujours à 0.

Le chancre avait disparu très précocement au début de la 2^e semaine de traitement.

La malade supporte 12 injections — 10 gr. 580 de K.U.D.A., soit 2 gr. 30 d'arsenic, — sans signe d'intoxication ni d'intolérance.

Revue par nous dans les mois suivants, elle ne présenta pas d'autre accident et fut mise à un traitement d'entretien par un sel de bismuth soluble.

Observation n° 21. — Malade du Dispensaire Toussaint-Barthélémy : Hu... Léon, 25 ans, va'et de chambre.

Chancre syphilitique du sillon balano-préputial, il y a trois mois et demi en octobre 1930, non traité. Rétrocession spontanée en trois semaines, Apparition, trois semaines après, d'une roséole en éléments nummulaires, particulièrement aux mains et aux pieds, qui a laissé des macules cicatricielles et pigmentaires. Il n'a été fait ni examen ultramicroscopique ni examen de sang à cette date.

Actuellement, 8 janvier 1931, état général moins bon, amaigrissement de 6 à 7 kilogr., frissons, céphalée à prédominance nocturne. Chute des cheveux. Sur le corps, particulièrement sur le tronc : roséole discrète. Sur la verge : plaques muqueuses disséminées sur le gland, en nappe autour de l'orifice de l'urèthre, quelques éléments érosifs sur les bourses. Adénopathie inguinale syphiloïde, surtout marquée à droite. Syphilides de la face, surtout péribucales, infiltrées et, par endroits, croûteuses. Syphilides papuleuses du front. Lésions maculeuses cuivrées, syphiloïdes de la face externe de la jambe gauche. Adénopathie épitrochléenne, cervicale. Angine : gorge rouge recouverte de plaques muqueuses opalines, plaques muqueuses commissurales et de la face interne de la lèvre inférieure.

Par ailleurs, rien à signaler. Cœur et poumons normaux. Réflexivité normale, pupilles égales régulières réagissant à la lumière et à l'accommodation. Urines : ni sucre ni albumine.

On fait, le 8 janvier 1931, une prise de sang qui montre :

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +.

Immédiatement, une injection de 1 cc. de K.U.D.A. est prati-

quée, 2 cc. le 10, 3 cc. le 13 et on continue à cette dose à raison de deux injections par semaine.

La tolérance aux premières piqûres fut excellente, et, dès la deuxième injection, on peut noter un affaïssissement des lésions papuleuses et une décoration des lésions érythémateuses, qui vont se poursuivre en s'accroissant lentement après chaque piqûre. A la septième injection, 19 jours après le début du traitement, la céphalée nocturne avait disparu et les plaques muqueuses buccales rétrogradé complètement. La roséole devenait difficilement diagnostiquable et à la fin de la troisième semaine de traitement, cette efflorescence de syphilides secondaires était complètement jugulée.

Les réactions de B.-W. et de Hecht restaient positives en plateau ; la réaction de Vernes hebdomadaire montrait une chute de V. 100 à V. 25.

Le traitement fut échelonné sur 10 semaines, pendant lesquelles le malade reçut 16 injections totalisant 9 gr. 200 de K.U.D.A., c'est-à-dire 2 gr. d'arsenic.

On n'observa que quelques coliques intestinales survenues après la 11^e piqûre, et l'apparition d'une céphalée diurne à la 15^e piqûre, peu importante, traduisant une légère intolérance qui fit arrêter le traitement. Nous n'avons pas pu faire pratiquer à cette date un examen des yeux. Ce malade a été par la suite traité avec un sel de bismuth soluble, et, malgré un traitement intensif, il gardait encore, en septembre 1931, une réaction de B.-W. et de Hecht entièrement positive.

Observation n° 22. — Bon... Lucienne, 19 ans.

Œdème diffus indolore de la partie supérieure des petites lèvres et du capuchon du clitoris. Cicatrice vraisemblable épidermée et blanchâtre du chancre d'inoculation à la face interne de la petite lèvre droite. Adénopathie inguinale droite typique. La malade se plaint de céphalée et aurait présenté une roséole passagère.

Actuellement, le 15 septembre 1931 : B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 100.

Le traitement intensif pendant deux mois et demi fit disparaître, dès les premières piqûres, la céphalée et les manifestations cliniques, mais malgré 21 injections, — 13 gr. 800 de K.U.D.A., soit 3 gr. d'arsenic, — n'ayant entraîné aucun signe d'intoxication ni d'intolérance, le B.-W. et le Hecht restaient positifs, tandis que le Vernes était tombé rapidement, en un mois et demi, de V. 100 à V. 0.

Observation n° 23. — Bu... Yvonne, 19 ans.

Le début paraît remonter au mois de février 1931 par une éruption de syphilides vulvaires. Il n'a pas été fait de traitement jusqu'à l'admission.

Actuellement, le 11 mars 1931, plaques muqueuses papulo hypertrophiques frambésiformes et érosives des grandes lèvres et périanales en rhagades. Adénopathie inguinale syphiloïde. Œdème de la grande lèvre droite, sur laquelle on voit coexister avec cette éruption secondaire l'accident primitif en voie d'épidermisation. Sur le tronc et l'abdomen, roséole érythémateuse et

érythémato-papuleuse discrète. Gorge rouge. Adénopathie sans autre signe de septicémie tréponémique.

Dans le sang : B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes 55.

Mise immédiatement aux injections bihebdomadaires, dès la 3^e piqûre on voit rétrocéder les lésions vulvaires, et après la 6^e injection il ne persiste plus que des macules violacées épidermisées complètement ; l'œdème de la grande lèvre s'est résorbé. La roséole est éteinte.

Après une série de 20 injections, au cours desquelles on ne relèva pas de signes d'intolérance, totalisant 13 gr. 110 de K.U.D.A., soit 2 gr. 85 d'arsenic, la réaction sanguine était :

B.-W. : — — — +, Hecht : + + + +, Vernes 0.

Observation n° 24. — Bar... Hélène, 33 ans.

Aurait eu une roséole en décembre 1930, traitée par des piqûres intramusculaires, non précisées par la malade, jusqu'à la fin de janvier 1931. Plus de traitement jusqu'à ce jour.

A l'examen, le 25 octobre 1931, elle présente une plaque muqueuse de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes sur la face interne de la petite lèvre droite. Adénopathie syphiloïde de l'aîne du même côté. Pas d'autres signes de syphilis en évolution.

Réactions sanguines : B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, V. à 50.

Mise au traitement, elle supporte sans incident 15 injections bihebdomadaires, c'est-à-dire 10 gr. 350 de K.U.D.A., soit 2 gr. 25 d'arsenic.

La plaque muqueuse avait disparu très rapidement dès la 3^e injection (8^e jour). Au bout de la série — 8 semaines de traitement — les réactions sanguines étaient :

B.-W. : — — + +, Hecht : — + + +, Vernes à 3
amorçant une négatification que nous n'avons pu poursuivre.

Observation n° 25. — Cou... Marie, 26 ans.

Accident primitif passé inaperçu. Depuis le 1^{er} janvier 1931, se plaint de céphalée nocturne frontale et temporale accompagnée d'une alopecie diffuse et progressive. Amaigrissement, malaises, température à 37,8 le soir. A partir du 10 janvier 1931, apparition de lésions vulvaires qui, le 16 janvier, sont typiques : syphilides papulo-érosives de la grande lèvre gauche, bordées d'une auréole leucoplasique, œdème indolore de cette grande lèvre, mais pas de trace ni de cicatrice de l'accident primaire. Adénopathie syphiloïde de l'aîne gauche. Roséole érythémato-papuleuse du tronc. Plaque fauchée de la langue.

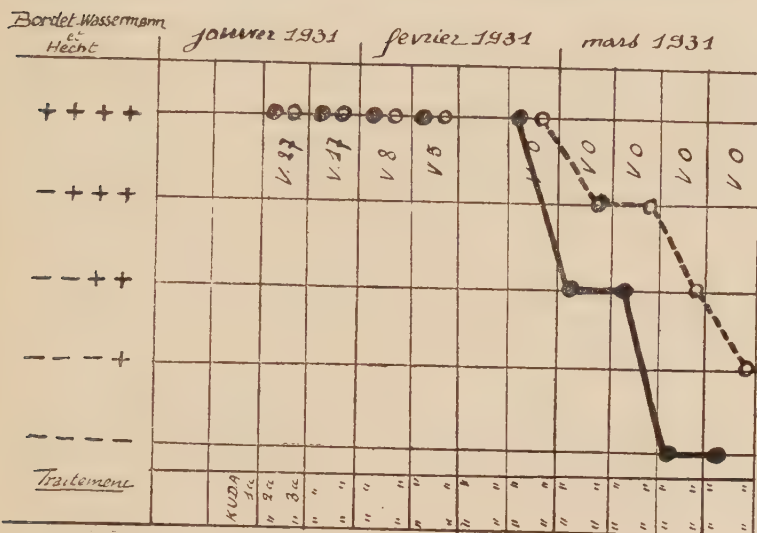
L'examen, par ailleurs, ne signale rien d'anormal ; réactivité normale ; réflexes pupillaires normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Une prise de sang, le 16 janvier, montre un B.-W. : + + + +, et un Hecht : + + + + ; Vernes 27.

Mise immédiatement au traitement par 2 injections hebdomadaires, nous avons constaté la rétrocession rapide des symptômes cliniques et, par la pratique des prises de sang en série, une chute de la positivité des réactions sanguines, qui s'amorça au bout de un mois et demi de traitement environ. (Cf. Graphique page 37.)

Oss n° 25 Cou... Marie

Syph. secondaire



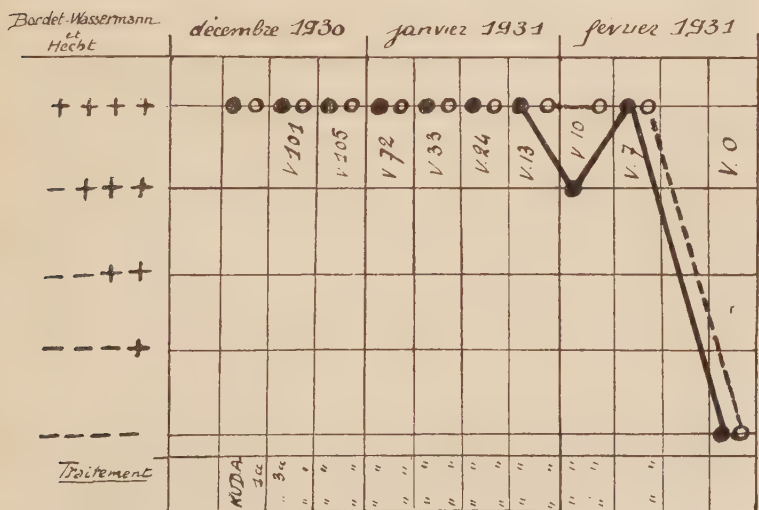
Bordet-Wassermann: ●

Hecht: ○

Veines: V.

Oss n° 26 Oz... Lucienne

Syph. secondaire



Bordet-Wassermann: ●

Hecht: ○

Veines: V.

Dès le lendemain de la première piqûre, la céphalée, non influencée par tous les traitements symptomatiques antérieurs, est en diminution, mais on note une poussée congestive marquée au niveau des éléments papuleux de la roséole, plus rouges et plus saillants. Cette réaction focale s'efface rapidement et, à la troisième injection, on notait déjà une amélioration des lésions vulvaires, la céphalée rebelle avait disparu complètement. Le 30 janvier, la roséole s'éteignait et les plaques muqueuses de la grande lèvre commençaient leur épidermisation. A la 7^e piqûre, — 22^e jour de traitement — toutes les lésions spécifiques laissaient des macules cicatricielles.

Un examen du fond d'œil ne décèle aucune altération d'origine toxique et, par ailleurs, nous n'avons trouvé aucun signe d'intolérance chez cette malade, qui a supporté 21 injections bihebdomadaires, totalisant 60 cc. de solution injectée, c'est-à-dire 13 gr. 800 de K.U.D.A., soit 3 gr. d'arsenic, en une seule série, du 16 janvier au 28 mars 1931.

Revue par nous en juin 1931, cette malade ne présentait aucun signe clinique de spécificité et son B.-W. même, après réactivation au début d'une série d'entretien, restait négatif, malgré une cessation complète du traitement, par négligence, depuis la dernière injection, c'est-à-dire du 28 mars jusqu'au 20 juin, pendant trois mois.

Observation n° 26. — Or... Lucienne, 20 ans.

A l'examen, le 10 décembre 1930, présente une infiltration périanales de syphilides papulo-érosives avec érosions radiées des plis de l'anūs ; sans signe d'accident primitif. Rien sur la peau et les muqueuses. Adénopathie inguinale syphiloïde. Chute des cheveux marquée. Pas de céphalée.

Enceinte de 2 mois environ.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + - +, Vernes à 101.

Présence de tréponèmes sur les syphilides.

Mise au traitement immédiatement, la série de 17 injections — 11 gr. 730 de K.U.D.A., soit 2 gr. 55 d'arsenic — fut très bien supportée dans l'ensemble, malgré l'apparition d'une très légère céphalée, après les deux ou trois premières piqûres qui, par la suite, disparut. Le 12 janvier 1931, examen des yeux normal.

L'éruption de syphilides papulo-érosives était épidermée dès la troisième injection, et au bout de trois semaines de traitement, la cicatrisation était complète. Ultra négatif le 20 décembre 1930.

En fin de série, après deux mois de traitement, le B.-W. dans le sang, ainsi que le Hecht étaient négatifs, le Vernes à 0. (Cf. *Graphique*, page 37.)

La grossesse se continuait sans incident.

Observation n° 27. — Tem... Angèle, 21 ans.

Sans accident antérieur cliniquement décelable, apparition, il y a cinq ou six jours (début d'octobre 1931) d'une infiltration bilatérale indolente des grandes lèvres, qui sont recouvertes, sur leurs bords et leurs faces internes, de syphilides papuleuses et érosives s'étendant jusqu'à l'anūs en arrière et l'entourant.

Syphilides érosives du vestibule et des petites lèvres. Adénopa-

thie inguinale typique. Rien sur la peau. Fissure de la commissure labiale gauche. Angine rouge.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 97.

On commence une série de 17 injections bihebdomadaires — 11 gr. 730 de K.U.D.A., soit 2 gr. 55 d'arsenic — pendant deux mois, très bien supportées.

Dès la sixième injection, au bout de deux semaines et demi de traitement, les lésions vulvaires étaient cicatrisées.

En fin de série, — après 8 semaines de traitement — le B.-W. et le Hecht, dans le sang, restaient positifs, mais le Vernes fléchissait à V. 18.

Observation n° 28. — Thé... Marie, 20 ans.

A l'examen, le 20 décembre 1931, présente une érosion minime de la fourchette, linéaire, propre, non indurée, indolore. Adénopathie inguinale droite indolore, formée d'un glangion roulant sous le doigt, sans périadénite.

Accident apparu récemment et insidieusement.

B.-W. : ———, Hecht : ———, Vernes à 0.

Le 30 décembre 1931, présence à l'ultramicroscope de tréponèmes sur l'ulcération qui augmente dans tous les diamètres.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 63.

On met immédiatement la malade au traitement, et on obtient la cicatrisation du chancre après trois injections.

On fait 14 injections bihebdomadaires pendant 2 mois, très bien supportées — 9 gr. 660 de K.U.D.A., soit 2 gr. 10 d'arsenic — Aucun signe d'intolérance n'a été observé. Deux examens du fond d'œil, pratiqués au début et à la fin du traitement, furent négatifs.

Cessé après la 7^e semaine, le traitement n'avait pas modifié les réactions de Hecht et Wassermann dans le sang, le Vernes était tombé à 11.

Après 3 mois de cessation complète de tout traitement, par négligence, cette malade nous est revenue le 23 mai, présentant une éruption généralisée de syphilides psoriasiformes en gouttes sur les membres, mais surtout sur le tronc, apparue environ un mois et demi après la terminaison de la série de K.U.D.A.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 111.

On reprend les injections, qui, rapidement, dès la cinquième piqûre, doivent être cessées parce que, chaque fois, elles entraînent une céphalée typique — un des petits signes d'intolérance. On constatait déjà à ce moment un affaïssement et une rétrocession nette des éléments de parakératose.

Une série de novarsénobenzol, commencée aussitôt, doit être arrêtée après deux injections (0 gr. 15 et 0 gr. 30), pour la même cause : céphalée après chaque piqûre.

On continue le traitement par un sel de bismuth soluble.

Observation n° 29. — Ray... Clémentine, 19 ans.

Syphilides péripilaires acnéiformes sur tout le tronc, les bras, le cou et la racine des cuisses, depuis une huitaine de jours.

• Œdème de la grande lèvre gauche, traces de chancre du clitoris. Adénopathie inguinale bilatérale syphiloïde.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 132 (29 octobre 1931).

Mise au traitement par injections de K.U.D.A., régulièrement faites, sans qu'on note aucun signe d'intolérance ou d'intoxication.

Au cours de la série de 14 injections, c'est-à-dire 9 gr. 600 de K.U.D.A., soit 2 gr. 10 d'arsenic (du 31 octobre au 19 décembre 1931), les syphilides rétrocedèrent lentement, ne disparaissant complètement qu'à la quatrième semaine de traitement.

Parallèlement, le Vernes baissait de V. 132 à V. 28. B.-W. et Hecht restaient en plateau après sept semaines de traitement.

Observation n° 30. — Au... Agnès, 53 ans.

Ne présentant pas de signes de spécificité antérieure. Dans les antécédents, on ne relève en effet qu'une fausse couche de trois mois, spontanée, à l'âge de 33 ans. Pas de grossesse ultérieure.

Jamais aucun B.-W. ; pas de signes de syphilis primaire, ni secondaire.

Il y a trois ans, apparition de syphilides tuberculeuses dans la région lombo-sacrée, qui depuis cette époque augmentèrent lentement, mais régulièrement, de superficie, tandis qu'apparaissent de nouvelles localisations sur les membres, il y a deux ans, et à la face, il y a un an et demi.

La malade n'a suivi aucun traitement.

Actuellement, le 27 février 1931, sur la région lombo-sacrée, s'étend un vaste placard de la dimension d'une main, dont le centre, infiltré dans son ensemble, se plissant difficilement, est de couleur brunâtre violette. La bordure de ce placard, irrégulièrement polycyclique, est formée d'éléments tuberculo-circinés, rouges violacés, peu squameux mais nettement papuleux et infiltrés.

Disséminés sur le corps, on note des placards semblables, mais plus petits, sur la poitrine, au pli du coude droit, ainsi qu'une infiltration brunâtre, parcourue de stries violacées du menton et de la lèvre supérieure, agglomérat de syphilides tuberculeuses en nappe.

B.-W. : + + + +, Hecht : + + + +, Vernes à 121.

Par conséquent : syphilides tertiaires sans antécédents de syphilis, ni secondaire ni primaire cliniquement décelables.

Examen général : au cœur : un clangor du deuxième bruit et un léger souffle systolique de la base ; réflexes patellaires normaux ; pas d'Argyll-Robertson.

Par ailleurs, rien à signaler.

On commence le traitement le 28 février 1931. Après la deuxième injection, on notait déjà un affaissement des éléments qui paraissaient plus pâles, surtout au menton. La troisième injection fit apparaître une légère diarrhée ; les deux injections suivantes furent faites à 2 cc. et, la diarrhée ayant disparu, on reprit le traitement à la cadence normale.

La malade supporta, sans autre accident, 19 injections, totalisant 11 gr. 960 de K.U.D.A., soit 2 gr. 50 d'arsenic.

Les lésions avaient rétrogradé progressivement, lentement, au cours du traitement, arrêté à la neuvième semaine. A ce moment, les syphilides tuberculeuses en nappe du menton avaient disparu complètement ; le vaste placard diminué dans toutes ses dimensions, ne laissait plus, à sa place, qu'une pigmentation brunâtre cicatricielle ; l'infiltration n'existait plus, de même au bras et sur la poitrine, mais le B.-W. et le Hecht restaient positifs, le Vernes à 97.

Après l'examen des observations précédentes, nous pouvons juger la valeur du K.U.D.A. dans le traitement des syphilis : syphilis primaire, secondaire et même tertiaire.

L'action sur les éléments figurés de la syphilis est le meilleur des critères pour un traitement anti-spécifique, puisque les résultats en sont cliniquement contrôlables ; mais on demande en outre à toute thérapeutique de la syphilis, de satisfaire à un certain nombre de tests cliniques.

En premier lieu, elle doit avoir une action rapide sur les manifestations syphilitiques et une grande puissance de cicatrisation. Elle doit influencer les séro-réactions spécifiques et enfin les résultats obtenus doivent être, autant que possible, stables et les récurrences éloignées.

L'action du K.U.D.A. sur les manifestations cutanéomuqueuses de la syphilis est évidente.

Nous avons obtenu la cicatrisation de chancres syphilitiques érosifs et papuleux en 8 et 10 jours, ce qui correspond aux délais qu'il faut compter pour la cicatrisation par les injections de novarsénobenzol.

Pour les autres accidents — accidents secondaires et tertiaires — les délais nous ont paru légèrement allongés pour le K.U.D.A.

La céphalée syphilitique diminuait dès la première injection pour ne disparaître qu'au bout de 8 jours.

Les éléments éruptifs secondaires sur lesquels il était plus facile de suivre l'action du traitement, évoluèrent de façon assez variable, mais nous avons pu établir des moyennes qui sont très près de la majorité des cas.

La roséole demandait pour s'effacer un temps très variable entre 8 et 20 jours.

Par contre, les lésions muqueuses, mieux vascularisées, disparaissaient plus rapidement. Les syphilides muqueuses érosives, environ en 8 jours.

Les plaques muqueuses hypertrophiques, plus longues à s'épidermiser, demandaient environ 20 jours. Les lésions papuleuses des muqueuses cicatrisant en un temps plus court de 15 à 20 jours.

Enfin, dans un cas de syphilides tertiaires traitées, par le K.U.D.A., les éléments tuberculo-circinés ne disparurent qu'au bout de 1 mois et demi de traitement, laissant une pigmentation cicatricielle brunâtre à leur place.

En somme, envisagés sous le seul aspect de la rapidité de cicatrisation des lésions syphilitiques, les résultats cliniques du K.U.D.A. ne sont pas tout à fait comparables à ceux du novarsénobenzol intraveineux dans les syphilis secondaires et tertiaires, mais ils paraissent intermédiaires aux résultats du 914 et à ceux obtenus avec les injections des sels de bismuth.

Ces résultats obtenus sont-ils stables ? Nous ne pouvons le dire de façon certaine parce qu'en général nos malades ne sont pas revenues au dispensaire dépendant du service où l'on traite les malades externes et même si elles sont revenues on a continué sans désespérer le traitement par un autre produit antisyphtique.

Pourtant, dans une observation que nous avons exposée — Cou... Marie, observ. n° 25 — il s'agissait d'un cas de syphilis secondaire jugulée par une série importante de K.U.D.A., aux doses que nous considérons comme vraiment efficaces, le traitement fut complètement interrompu pendant 3 mois après la première, et l'unique série de traitement. Quand nous avons revu cette malade, elle ne présentait aucun signe de syphilis en évolution et son Wassermann, négativé au cours du premier séjour, restait négatif.

Par contre, nous avons cité l'observation de Thé... Marie (observ. n° 28), qui avait vu apparaître 1 mois 1/2 à 2 mois après la cessation du traitement commencé pour un chancre de la fourchette, une éruption généralisée de syphilides psoriasiformes en gouttes.

Il semble donc que le K.U.D.A., pas plus que les autres médications spécifiques, ne réalise la « Therapia sterilisans magna », et la nécessité de séries rapprochées au début d'un traitement d'assaut ne saurait être éludée.

Nous ne pouvons donner qu'un aperçu de l'action du corps étudié sur les séro-réactions spécifiques, parce que nos malades n'ont pas été suivis assez longtemps pour pouvoir juger les réactions sanguines après la terminaison de la série en cours.

Néanmoins, nous avons fait à tous nos malades les réactions de Bordet-Wassermann, Wassermann-Hecht et Vernes dans le sang, systématiquement, chaque semaine, pour suivre la courbe hebdomadaire des variations de positivité.

Nous ne pouvons baser nos observations que sur des

malades n'ayant jamais subi antérieurement de traitement et nous n'avons pu observer que les modifications sérologiques survenues après une seule série de K.U.D.A.

Sur 22 malades qui se trouvaient dans ces conditions, 9 virent leur Bordet-Wassermann influencé par le traitement ; pour 6 d'entre eux, il fut complètement négativé, et de façon durable.

Pour 2 autres, en fin de traitement, le B.-W. était : — — + + ; pour 1 seul B.-W. : — — — +.

Ce qui donne une proportion de 30 % de Bordet-Wassermann influencés par le traitement, et de 25 % seulement de négativés.

Les dérivés arsenicaux pentavalents ont presque tous en effet une action sur la séro-réaction moindre et plus retardée que les arsénobenzènes. Ces faits ont déjà été constatés par les expérimentateurs du Stovarsol, de l'Acétylarsan, et par M. Clément Simon pour le Tréparsol.

CONCLUSIONS

Nous avons essayé, dans le traitement de la syphilis, un nouveau dérivé de la série arsenicale pentavalente : le sel de diéthylamine de l'acide méta-mono-urée-para-oxy-phényl-arsinique.

Injectable sous forme de solution à 23 % de produit actif, contenant 0 gr. 05 d'arsenic par centimètre-cube injecté.

Les essais de toxicité faits sur l'animal ont révélé une toxicité de l'ordre de celle de l'acétylarsan — la dose minima toxique étant entre 0 gr. 045 et 0 gr. 05 de produit injecté par 100 gr. d'animal.

Parallèlement, les essais de traitement poursuivis dans le service de notre maître M. Clément Simon, et dont nous rapportons quelques observations, nous ont montré une tolérance générale bonne pour la majorité des malades.

Nous n'avons eu à signaler aucune réaction locale au niveau de l'injection et seulement une dizaine de cas d'intolérance, pour la plupart légers. Pour la plupart aussi se traduisant par des symptômes digestifs : diarrhée, nausées, vomissements, et par une céphalée typique, que nous avons retrouvés comme pathognomoniques d'un état de pré-intolérance dans toutes nos observations de malades intolérants.

Les résultats cliniques dans l'ensemble furent bons.

L'action de ce dérivé pentavalent, équivalente, nous a-t-il semblé, pour les accidents primaires, à celle du 914, s'est montrée un peu inférieure pour les accidents plus généralisés de la période secondaire et pour les accidents profonds et organisés de la période tertiaire, mais entraînant malgré tout une cicatrisation plus rapide encore que les sels de bismuth. Notre expérience n'est pas assez longue pour que nous puissions parler de la stabilité des résultats cliniques.

Enfin, l'action du produit sur les réactions sanguines est nette avec une proportion de Bordet-Wassermann influencés de 30 % et une proportion de négatifs de 25 %, après une première série.

Vu : le Doyen, Vu : le Président de Thèse,
M. le Prof. BALTHAZARD. M. le Prof. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur de l'Académie de Paris,

M. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

CLÉMENT-SIMON, RABREAU et BRALEZ. — Société Française de Dermatologie, 8 Novembre 1923.

CLÉMENT-SIMON. — Bulletin médical, 26 Novembre 1923.

FOURNIER, GUÉNOT et SCHWARTZ. — Annales de l'Institut Pasteur, 1922, pages 46, 63 et 729.

FOURNEAU, NAVARRO-MARTIN. — Annales de l'Institut Pasteur, 1923, page 55.

MAHOUX. — (Thèse de) Toulouse, 1923.

VRIGNIAUD. — (Thèse de) Bordeaux, 1931.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	10
Le méta-mono-urée-para-oxy-phénylarsinate de diéthylamine.....	13
Posologie.....	18
Tolérance.....	19
Résultats cliniques.....	32
Conclusions.....	44
Bibliographie.....	46
